

## クローン病患者の胆汁酸代謝に関する臨床的研究

著者	今野 保敏
号	1715
発行年	1985
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/19858">http://hdl.handle.net/10097/19858</a>

氏 名（本籍）                      今                      の                      やす                      とし  
                      今                      野                      保                      敏

学 位 の 種 類                      医                      学                      博                      士

学 位 記 番 号                      医                      第                      1 7 1 5                      号

学位授与年月日                      昭 和   6 0   年   9   月   1 1   日

学位授与の要件                      学位規則第 5 条第 2 項該当

最 終 学 歴                      昭和 5 3 年 3 月  
                      東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目                      クロウン病患者の胆汁酸代謝に関する臨床的研究

（主 査）

論文審査委員   教授 後 藤 由 夫   教授 佐 藤 寿 雄

教授 石 森                      章

# 論 文 内 容 要 旨

## 目 的

胆汁酸は小腸で脂肪の消化吸収に関与した後、その一部が便中に排泄されるが、大部分は回腸の能動輸送により吸収され、門脈を経て肝臓へ戻るほぼ閉鎖的な腸肝循環を営んでいる。したがって、回腸に炎症や潰瘍性病変が好発するクローン病では胆汁酸の吸収が障害されている可能性があり、これが下痢や脂肪の消化吸収障害の原因となり得ることが考えられる。クローン病は難治性で、低栄養状態が問題となるが、著者は elemental diet (ED) 療法により良好な治療効果を認めている。本論文では 1) クローン病の回腸病変、回腸切除が胆汁酸代謝に与える影響、2) ED 療法による緩解導入例における胆汁酸代謝の変化、3) ED の長期投与が胆汁酸代謝に与える影響を明らかにする目的で、胆汁中および便中胆汁酸組成、ならびに便中脂肪量について検討した。

## 対 象

回腸病変を有する非切除クローン病（非切除群）14 例、100 cm 以上の回腸切除 クローン病（切除群）5 例を対象とした。全例が肝機能検査で異常なく、腹部超音波検査で胆道系に異常を認めなかった。一日当りの摂取脂肪量は 40～50 g であった。ED 投与例は全例非切除例であった。投与法は鼻腔チューブの先端を十二指腸～上部空腸に留置し、infusion pump で 2,400 Kcal/日を持続注入した。ED 療法中は他の経口摂取を禁じ、必須脂肪酸補給のために脂肪乳剤を投与したが、他の薬剤は中止とした。クローン病の病期は Crohn's Disease Activity Index (CDAI)、血沈値、CRP にて判定した。

## 方 法

（胆汁採取時期）ED 療法例では ED 療法前、ED 療法中、ED 療法後に行った。ED 療法中とは経口摂取再開直前の時期であり、ED 療法後には ED の組成による影響を除外するために経口摂取再開後、第 4 週目に胆汁を採取した。（便採取時期）胆汁採取と同時期で、胆汁採取前に行った。（分析法）胆汁中胆汁酸は高速液体クロマトグラフィーにより cholic acid (C)、chenodeoxycholic acid (CDC)、deoxycholic acid (DC)、ursodeoxycholic acid、lithocholic acid に分離定量、便中胆汁酸は遊離型、グリシンおよびタウリン抱合型胆汁酸に分離後、酵素蛍光法により定量、便中脂肪は van de Kamer らの方法により定量した。

## 成 績

- 1) 非切除群と切除群の比較：両群で胆汁中総胆汁酸濃度の低下、CDC 分画率の上昇、DC 分

画率の低下，グリシンとタウリン抱合型胆汁酸の比（G/T）の上昇，便中胆汁酸排泄量の増加をみた。胆汁中G/Tと便中胆汁酸排泄量には正の相関が認められた。非切除群では便中胆汁酸濃度が高値，便中脂肪量が正常～軽度に増加，切除群では便中胆汁酸濃度が低下傾向，便中脂肪量が著明に増加していた。切除群や広範な回腸病変を有する非切除例で胆汁中G/Tが著明に上昇，軽度の回腸病変を有する非切除例で正常～軽度に上昇していた。2) ED療法前，後の比較：ED療法後（緩解期）には胆汁中G/T，便中胆汁酸排泄量が正常化した。しかし，ED療法前（活動期）に認められた胆汁中胆汁酸濃度の低下，CDC分画率の上昇，DC分画率の低下や便中抱合型胆汁酸分画率の上昇傾向には変化が認められなかった。3) EDの長期投与による影響：ED療法後に比しED療法中には胆汁中および便中G/Tの高値，胆汁中C分画率の上昇とCDC分画率の低下によるC/CDCの上昇，便中胆汁酸濃度の上昇，便中抱合型胆汁酸分画率の低下を認めた。

### 考 察 お よ び ま と め

切除群や広範な回腸病変を有する非切除例では高度の胆汁酸吸収障害，軽度の回腸病変を有する非切除例では軽度～中等度の胆汁酸吸収障害の存在が示唆された。胆汁酸の体外喪失量増加に伴い肝での胆汁酸合成が亢進し，これが胆汁中G/Tの上昇として反映されたが，持続する胆汁酸吸収障害の結果，両群で胆汁中胆汁酸濃度が低下していた。脂肪吸収障害は切除群で著明であった。これは非切除例に比し切除群では胆汁中胆汁酸濃度の著明な低下例が多く，上部小腸でのミセル形成不全が切除群でより高度であったためと考えられる。便量増加に伴う希釈を考慮すると，非切除群では右側結腸内胆汁酸濃度がかなり上昇していることが推測され，非切除群で主に胆汁酸性下痢，切除群では主に脂肪酸性下痢の関与が示唆された。胆汁中CDC分画率の上昇はCDCが空腸などの受動輸送によってかなり吸収され得るのに対し，Cの吸収は回腸の能動輸送への依存度が高いためと考えられる。DC分画率の低下は下痢の持続，即ち腸管通過時間短縮によるDCの生成DCの吸収の低下に起因した変化と考えられる。ED療法前は胆汁酸吸収障害が存在していたが，ED療法後には胆汁酸吸収障害の改善を認めた。しかし，胆汁中胆汁酸濃度やCDC，C分画率，便中抱合型胆汁酸分画率には変化がなく，緩解期においても胆汁酸代謝に影響をおよぼし得る種々の腸管内環境因子などが完全には回復していないことが考えられる。ED療法中の胆汁酸代謝の変化はED療法後には消失していた。ED療法中の病期がED療法後とほぼ同様の緩解期であることから，この変化はEDの組成や特性，長期投与によるものと考えられる。

## 審 査 結 果 の 要 旨

この研究は、クローン病患者のB胆汁中胆汁酸(BBA)と便中胆汁酸(FBA)、および便中脂肪量(FF)の検討により、1)回腸病変、回腸切除が胆汁酸代謝に与える影響、2)非切除例における elemental diet (ED)療法による緩解導入例での胆汁酸代謝の変化、3)EDの長期投与が胆汁酸代謝に与える影響を明らかにする目的で行ったものである。

対象としては、非切除回腸病変例(非切除群)14例、100cm以上の回腸切除例(切除群)5例を選び、脂肪量40~50g/日の食事を与えた。鼻腔チューブの先端を十二指腸~上部空腸に留置し、EDは infusion pump で2400Kcal/日を持続注入した。EDの投与期間は39~67日間で、この間は他の経口摂取を禁じ、必須脂肪酸補給のために脂肪乳剤を投与したが、他の薬剤は中止した。クローン病の病期にはCrohn's Disease Activity Index、血沈値、CRPにより判定した。BBAは高速液体クロマトグラフ法、FBAは酵素法、FFは van de kamer らの方法により測定した。

これらの方法を用いてつぎの成績と結論を得ている。両群でBBA濃度の低下、chenodeoxycholic acid (CDC)分画率の上昇、deoxychelic acid (DC)分画率の低下、グリシンとタウリン抱合型胆汁酸の比(G/T)の上昇、FBA排泄量の増加をみた。胆汁中G/TとFBA排泄量には正の相関を認めた。非切除群でFBA濃度が上昇、FFが正常~軽度に増加、切除群でFBA濃度が低下傾向、FFが著明に増加した。非切除広範回腸病変例や切除面で胆汁中G/Tが著明に上昇、非切除軽度回腸病変例で正常~軽度上昇していた。ED療法後には胆汁中G/T、FBA排泄量が正常化した。ED療法後に比し、ED療法中には胆汁中と便中G/Tの高値、cholic acid (C)分画率上昇とCDC分画率低下による胆汁中C/CDCの上昇、FBA濃度の上昇、便中抱合型胆汁酸分画率の低下を認めた。

非切除広範回腸病変例や切除群で高度の胆汁酸吸収障害の存在が示唆された。持続する胆汁酸吸収障害は胆汁中G/Tの上昇やBBA濃度の低下に反映された。脂肪吸収障害は切除群で著明であった。これは非切除群に比し切除群ではBBA濃度の高度低下例が多く、その結果、小腸でのミセル形成不全が切除群でより高度であったためと考えられる。便量増加に伴う希釈を考慮すると、非切除群で主に胆汁酸性下痢、切除群で主に脂肪酸性下痢の関与が推定された。胆汁中CDC分画率の上昇はCDCが空腸などの受動輸送系によってかなり吸収され得るのに対し、Cの吸収は回腸の能動輸送系への依存度が高いためと考えられる。DC分画率の低下は下痢の持続、即ち腸管通過時間短縮によるDC生成とDC吸収の低下に起因した変化と考えられる。ED療法前には胆汁酸吸収障害が存在したが、ED療法後にはその改善を認めた。ED療法中の胆汁酸代謝の変化はED療法後には消失した。

この論文はクローン病における胆汁酸代謝を明らかにしたものであり学位授与に値する。